This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.



物 許 1

昭和49年 5 月22日

特許庁長官 殿

4 売朋の名称 ケカンリケッコンドウタイセイナウルウ 重換酢酸等準体の製造法

上朝 田 宝

代表者 吉 邦 二、雄

4代 理 人 郵便番号 」 33

大阪市福島区鶯州上2丁目47番地

塩野蒸製業株式会社特許部(電話06~438-386/)

弁理士(6703) 岩 崎 光



よ添付容楽の 目録

明 朝 雪 野 岳 状

/通



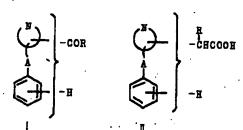
數 學 和 本49-058244

明都書

4発期の名称

置集酢酸誘導体の製造法

△特許請求の範囲



(式中、Oはピリジン、ピリミジン、イミグゾール、テトラゾールまたはチアゾールを変わし、R は炭化水素基を変わし、Aは酸素、硫黄、イミノ 基または炭化水素量換イミノ基を変わし、Obt よ

· 19 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 .50-149668

倒公開日 昭50.(1975) 11.29

②特願昭 49-58244

②出願日 昭49.(1974) 5.22

審査請求 未請求

(全8頁)

庁内整理番号 \$647 44 6762 44 7306 44 5687 44

ᡚ日本分類 /b E35/ /b E43/ 30 B4 30 C0 1 Int. C1? COTDZ77/34 COTDZ77/36 COTDZ77/42 COTDZ/3/62 COTDZ/3/62 COTDZ/3/74/ A6/K 3//425 A6/K 3//44

び上記ペンゼン環は反応に影響を及ばさない!~3 質の置換器を有していてもよくあるいは縮合ペンゼン環または縮合関環を有していてもよく-COR 基はこの縮合ペンゼン環上にあってもよい。但しずチャゾールでない場合は、Aは酸素または硫質を表わす。)

3 発明の群和な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その 目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む) および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有 用な電換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。

$$\begin{array}{c|c}
I & & & \\
\hline
 & & & \\
\hline$$

(式中、Oはピリジン、ピリミジン、イミダブール、テトラゾールまたはチアゾールを表わし、及は酸素、確實、イミノ法または炭化水素運換イミノ基を表わし、Oおよび上配ベンゼン環は反応に影響を及ぼさないノ〜3個の電換基を有していてもよくあるいは結合ペンゼン環または結合関策を有していてもよく。一CCR基はこの結合ペンゼン環上にあつてもよい。Pはアルキル基を表わす。但していると、人はアルキル基を表わす。但してい場合は、人は酸素または純質を表わす。)

本発明方法は一般式「で表わされる化合物をアルコキシノチレン三炭化水素置換フオスフォランと反応させるいわゆるウィチィッヒ(WittigN反応に付し(反応①)、得られる化合物型を加水分

- 3 -

反応③は化合物ドのアルデヒド基をカルボキンル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム。過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上配反応①、②および の工程において反応を受

特別 昭50-149 668 (2) 第に付し化合物 № とした(反応②)後酸化反応に 付して目的とする無換酢酸誘導体Ⅱを得る(反応 ③)ものである。

ける環上の登決器は各反応の前後に置換器を多節 することにより、最終において目的化合物を得る ようにすることができる。

かくして得られた化合物』はさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、パリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である電鉄 酢酸酸等体及びその塩素は優れた抗災症作用(抗リウマチ作用も含む)または蘇着作用を示し、医療または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施競技を示す。

実起例 /

粉末にしたメトキシメテレントリフェニルフォ スフオリウムグロライドス まるままをエーテル スキ 0 时に製造し、内屋ノミ〜スのでのノノコミ モルフエニルリチウムエーテル溶液をのがを調下 後!5℃で!5分間からませる。ユーフェノキシ ーよーアセチルピリジンス!4月のエーテル溶液 !40以を30分で調下機変温で!4時間からま せる。不溶物を評去し評談に冰水を注ぎエーテル で抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶鍼を製去し 性液!2629をシリカゲルカラムクロマトに付 す。ペンゼンノ酢酸エチル(30:1)溶出部を 酸圧蒸留すると IPQ sadig 147~149℃のユーフエ ノキシー5~{ 1-11チルーユーメトキシピニル }

元素分析 C_{/3}H_{/3}O₂H として 計算値: C,7%46;H,627;H,±89 実験観: C,7%94;H,637;H,±79 IR v^{CRC4}3 cm^{-/} /658./590 NME 8(CDC4₃) /88./95(3H,d),/367. 270(3H,B),6/2,633(3H,q)

ピリジンよび29を得る。

本品はは4月を2月塩酸50㎡に加え。窒素気流中一夜からまぜた後反応液にペンゼン/0㎡を入れ窒素気流中温マンガン酸カリウム13月の水

-2-

Ca(nH₂O): カルシウム塩(n水和物を表わす) A4:アルミニウム塩 d:分解点

(以下余白)

溶液30 Mを20分で複下さらに変遷で10分間からませた後不落物を沪去し沪液を設酸水素ナトリウム水溶液で抽出した後 56 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し10 M 塩酸で斑 4 とした後 エーテルで再び抽出した。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残液610 可をペンゼン/石柚エーテルで再結晶する

見 班50-149668 (3)

と即まま~70℃のユー(ユーフエノキシーsー ピリジル)プロピオン酸 2/0号を得る。本品は

他の方法により開製された根品と同定された。

実起例 2

以下実施例!と同様にして下記の化合物を得る。 なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を 表わし、A欄において例えばユーロはピリジン環 のユ位がエーテル結合していることを表わし、X/ X₂ Y/Y₂およびY/欄において例えば4-CA はクロ ルが母核の4位を置換していることを表わす。

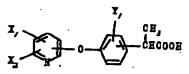
Me:メチル基 Met:メトキル基 Et:エチル基
lao-Bu:イソプチル基 Ac:アセチル基 An:アニリノ基
CB,-〇:シクロプロピルメチル基

-8-

	Y		, B					•
実起例 	R -CHCOOH の位置	R -A-	I,	X ₂	Υ,	Y,	Y,	ab (_C)
2	3	Ne 5-0	H	H	H	Ħ	Ħ	/35~/355
3	#	Me 2-0	H	H	4-C8	H	H	119~120d
α	*	No 2-0	H	H	H	Ħ	H	98~998
	#	Me 2-0	Ħ	H	2-C\$	H	H	107.5~10254
6	#	We 2-0	H	H	3-C#	H	H	84~834
7	3	Ne 2-0	H	H	e-Cs	H	Ħ	110~111
8	3	Me 2-0	H	H	. н	H	H	94~95
9	3	No 4-0	H	H	#-C\$	H	H	114~115
10	2	¥е 6-О	H	H.	H	Ħ	H	Ca(2H ₂ O)/35~/36
	2	No -6-0	Ħ	H	4-Cf	H	H	Ca(2H,0)80~8/d
/2	4	No 2-8	Ħ	H	o-ce	B	H	M64~63
/3	4	Ne 2-0	H	H	⊬ Wet.	H	H	129~130d
14	4	Me 2-0	H	H	⊈ 189	Ħ	H	101~102d
15	3	No 6-8	Ħ	H	H	B	Ħ	1145~1125
16	3	¥e 4 - 0	H	H	⊄ ¥ e	H	H	98~99
17	#	Ke 2-5	H	H	E	H	H	Ca(34H_O)/#0~/#/
18	3	Ne 4-0	H	H	4 −Wet	H	H	Ca(#1,0)/55
19	#	Bt 2-0	H	Ħ	#-C#	Ħ	Ħ	9 2~9 3
20	3	Me & - 0	Ħ	H	3-04	H	H	106~107
2/	#	We 2-0	H	. H	4-CH	H	H	/05~/06d
22	3	Et 4-0	Ħ	H	#-C8	H	Ħ	A4236
23	#	Me 2-0	H	B	4-COOE	B	. н	134~1360
24	#	No 2-0	H.	Ħ	3-CP,	Ħ	H	Ca(2H ₂ O)/55~/57
23	3	No 4-8	Ħ	H	4-C8	Ħ	H	Ca(H ₂ O)/50
26	4	No 2-0	H	H	#-CONH2	H	Ħ	/60~/62 (発泡)
27	4	¥• 2-0	H	H	4-0H	H	Ħ	Ca(48 0) / 87~/89
28	. #	No 2-0	Ħ	Ħ	#-OAc	H	H	Ca(2H ₂ O) /325~/335
29	3	¥e &−0	H	Ħ	⊄ OAc	H	H	Ce(4H ² O)/#2
30	3	Me 6-0	H	Ħ	4-0H	H	H	Ca(H ₂ 0)205
31	*	'Ye 2-0	H	Ħ	#-HO_2	H	H	115~1166
32	4.	Me 2-0	H	Ħ	4-NH ₂	H	Ħ	/32~/33d
33	#	No 2-0	Ħ	H	#-BHAC	H	·H	/#2~/#36
3#	#	¥e 2-0	H	Ħ	# HICOOFT	H	• н	136~137d

実施例 系	R - 08000 の位置	H R -A-	· x;	X,	1 7,	Y	Y,	中("C)
35	*	We 2-0	H	H	#-109C0Ar	a H	H	206~2084
34	3	. No 6-0	H	Ħ	7 Dr	Ħ	Н	119~120
37	44	¥0 2-0	Ħ	H	3#-	-ベンソ		/38~/394
38	3	Me 6-0	H	Ħ	9-€	H	H	120~121
39	. 3	¥e 4-0	#-16 ₃	H	H	R	H	135~136
40	3	Жө Қ−0	3-160	Ħ	H	Ħ	R	92~93
#1	3	Mo 4-0	Ř	H	- 2 V e	3-Me		115~116
42	3	Me 4-0	Ħ	Ħ	2-C#	H	H	96~97
#3	3	Mo 6-0	H	H	- 160	Ħ	H	65~67
44	3 .	Me 4-0	Ħ	H	3-16e	H	E	8/~82
#3	3	¥e 4-0	Ħ	Ħ	3-Me	s-Ne	B	120~121
46	3	Me 4-0	Ħ	Ħ	3 -11 0	#-Me	B	90~91
42	3	Ne #-0	H	Ħ	H	H	H	145~146
#8	3	No 6-0	Ħ	B.	#-1so-Bu	H	H .	77~78
49	#	No 2-0	H	H	- 2 Vo	3-Me	H .	€6~87d
50	3	¥e ₹-0	5-Me	Ħ	H	. н	H	107~108
51	3	Me 6-0	Ħ	Ħ	.3-16e	J-Ne	H	Ca(2H201/95d
52	3	Ne 4-0	H	Ħ	- 2 1/0	4-Ke		Ca(2H ₂ O)/87d
53	3	Me 4-0	H	Ħ	. 2-16 0	4-No	H	Ca(/5B 0) 202d
54	4	¥0 2-0	Ħ	Ħ	3-1 €8	4-No	H	/23~/2#d
55	4	No 2-0	H	B	3- V e	5- M e	H	103~1044
56	3	Me 4-0	H	H	. 2 1/ 0 ·	3- N e	5-Ne	128~129
57	3	Me 4-0	H	H .				//3~//# :
58	3	Me 6-0	H	H				155~156
57	3	Me 6-0	H		2-¥e	4-Ne		135~136
40	3	Mo 4-0	Ħ	H.	34-(CE ²)			Ca(25H,0)/694
42	#	No 2-0	H		3-16 .	3-No		125~1268
43	¥ 3	Me 2-0	H :		3-Me	ÿ—No		/26~/27d
44		Me 4-0	.H		23 - (CE ₂) (B	ट्या १२ स ँ ०) \ १२०~ \ १९९१
65		Me 6-0	H .	H	3#-~			1205~1265
66		Me 6-0		H	23-4	ンゾ	H .	/3/~/32
67		Me 6-0	学验 5-		B	Ħ	E .	144~143
6.5		Me 2-0			Ħ .	H	H (Tal 15 H _ O) 216~277
67		Ke · 6 — 0			E	H		22~/23
70		Me 6-0		- •		H.	H /	15/~152
~ I	3	Ke 6-0	H J	H 3	#-(CH ₂)3	-	H /	225~/215

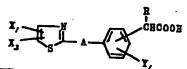
实施例 点	R -CHC00日 の位置	R	- A -	I,	I,	T,	Y,	Y,	₩(°C)
71			6-0		H	3 Wet	R	H	625~705
72	3	Me	8-0	2- 1 6	4-160	Ħ	Ħ	H	Ca(x3H20)2/8d
73	3	Me	4-0	Ħ	H	#-OH	H	Ħ	167~169
7#	3	Me	4-0	H	H	%-≜ c0	H	B	161~162



実施例 ん	x,	X,	ブエノキシ基 の位置	Y,	R -CHCOOH の位置	₽(°C)
75	H	E	2	H	3	76~77
76	H	B	. 2	H	4	/29~/30
77	5-0X	H	2	B	4	198~200
78	· ?-COME	Ħ	2	H	. 4	2//~2/2
29	H	. H	3	H	4	130~131
80	Ë	H	. #	H	4	180~181
81	34-1	CH ₂) _# -	. 2	H	#	166~167
82	3#-~	ング	2	H	¥	145~147
83	3-No	a-Fe	2	H	*	1323~156
84	∉ −Ko	5- 1 0	2	Ħ	. 4	142~143
85	. 4-Ne	H	2	H	4	/23~/2#
86	6-No	H	2	Ė	4	Co/B ₁ O)273~275
87	3-Br	Ħ	2 .	H	. #	/37~/38
88	2-Ne	H	4	R	#	152~153
89	s-Ne	H	2	H	#	/32~/3#
70	3-Me	Ħ	2	B	#	/32~/34
7/	H	H	. 2	 		
ן בי	H	H .	2	2-Net	. *	107~108
73	* /	H	2	H	4	Ca(#3 ₂ 0) /58d /36~/38

X/ 3-CHOH, COOH

· 突龍例	T,	Y,		x , .	CH, -CRCOOR O AVE	學(*C)
9#	H	R	0	4-Xe		110~111
75	2-No	3-X0	0	ø-Me	5	/#2~/#3
96	3-CP,	H	0	4-A0	\$	Cal 15H_0) 106d
97	#−Me	H	0	4-No	5	//8. Ca(25H_O) /#6d
98	4-C1	H	0	4-X0	5	73~74, Ca(23H ₂ 0)/33
79	E.	H	8	#-Xe	3	/28~/30
100	H	H	. 0	H	5	Ca(/SB, 0) /69~/70d
101	#-C#	H	0	Ħ.	5	Ca(H ₂ O)/#5d
102	B	H	NH	4-No	5	/#5d
103	3-CP,	H	MH	#-No	5	193ā
104	H	H	0	H	#	Ca(25H,0)/#2d
105	H	H	0	5−Ke	4	Ca(23H ₂ O)/#2d
106	₩-C#	H	Q	H	#	CB(TZH 0) \33~\334
107	4-04	B	0	5-Ne	4	Ca(25H_0)/34~/36
108	H	H	N-No	H	#	79~80d
. 109	H	H	N-No	4-A0	3	141~142
110	H	H	第一アリル	4-No	5	106~107
111	E	H	H-CH	4-No	\$	120~121
1/2	H	H	N-No	. H	5	198~200
1/3	R	H	第一アリル	H	5	/34~/35
114.	H	H	N-CH2-	H		Ca(3H ₂ O)/80~/83
115	B	H	第一へつかん	H	#	Ca(H ₂ O)/20~/25d
116	E	H	質ーアリル	H	#	Ca(2H_0)/73~/78d



实施 例 点	Χ,	I,	A	ĭ,	E CHICOGE O COM	R	₽(°C)
117	H	H	0	H	#	Мо	119~120
//8	&-Ne	5-Ne	0	H	#	Me	/22~/2#
//9	4− He	H	0 '	Ħ	#	Жe	87~88
120	H	H	0	2-Met	#	Me	Ca(H ₂ O)/754
121	Ħ	Ħ	0	H	#	アリル	Ca(H,O)/3#4
/22	E	E	0	·Æ	3	Мe	88~89
/23	В,	H	H-Ke	H	*	Me	123~124
/2#	B	H	Fーアリル	H.	#	Мə	118~119
/25	H	H	0	H	4	Et	115~116
/26	H	H	0	H	ø	معدت	121~122
/27	H	H	0	Ħ	#	数2	99~100
/28	H	Ħ	0	E	4	%3	111~112
/27	. H	H	0	H	#	-CH,∢	85~86
30	H	H	0	2 -1 6	4	We .	93~94

*2 -CH_CSON

*3 -CH_CCH_=CH_

- /4-

実転例!31~134

、実躯例!と剛様にして下記の化合物を得る。

ュー〔6ー(ユーピリジルオキシ)—ユーナフ チル〕プロピオン酸、卯197~198℃。

ユー〔ルー(ノーフエニルー/ユミルーテトラ ゾリルオキシ)フエニル〕プロピオン酸、甲/65. ~/66℃。

ユー〔 4ー(ユーピリ ミツルオキシ)フェニル〕 プロピオン酸、甲1ク4~195℃。

・ユー〔 4 ー (/ーメチ ルーユーペンズィミダゾ イルオキシ) フエニル] プロピオン酸。甲 / まじ ~/ まる℃。

特許出職人 塩姜氨製業株式会社



ム前記以外の発用者

サカイシサンジョウドオリ 大阪府界市三条通2の5 オカ ダ 5ツ オ 岡 田 哲 夫



特許法第17条の2による補正の掲載 昭和49年特許顧第58244 号(特開昭 50-149668 号 昭和50年//月29日 発行公開特許公報50-1497 号掲載)については特許法第17条の2による補正があったので 下記の通り掲載する。

庁内整理番号	日本分類
6762 44	16 E351
7306 44	16 E431
5647 44	30 B4
5647 44	30 CO

手 親 袖 正 (意見會に代えて)

全期 4月 19日

特許庁長官 敷

ル事件の表示 昭和 49 年特許顧節 58244 号 2発用の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製業株式会社

代表者 吉利 一 錐

4代 選 人

住所 大阪市福島区営州 5 丁目 / 2 著 4 号 出版 塩野 義 製 薬 株 式 会 社 特 許 部

(電話の6-458-5861)

氏女 辛班十(人201) 岩 衛 光

- 4 拒絶理由通知の日付 - 昭和 - 年

لاست

والمنابقة

よ補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の概

ム補正の内容

(1)明細書8頁//行目の「実施例2」を「実施例2-/30」に打正する。

(2) 関書/2頁実施例87のX/風の「3-Br」を「5-Br」に訂正する。

(3)同書/よ質の実施例/3/~/34の次に下 記の実施例/35~/69を追加する。

「実施例!35~!69

実施例!と同様に反応操作し、下配の化合物を 得る。

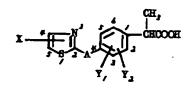
(以下余白)

実施例	Y,:	Y,	\$ P(℃)
135	2-M.e	H	150~151
136	3 – C &	H	98~99
137	2-C 4	Ħ	145~146
138	3 – C 8	5-C1	127~128

実施例 系	Y	¥	₽ (℃)
139	i-Pr	3	89~91
140	Pr	3	815~825
141	t—Bn	3	112~113
142	s-Bu	3	67~71
143	Bu	3	Ca.H ₂ O/40~/42
144	i—Ba	3	Ca //4~//9(d)

※ プロピオン酸残益の電換位置





実施例 系	X	A	Ψ,	Y,	⊅('C)
145	H.	0	2-Me	H	120~121
146	H	0	3-C#	·H	115~116
147	H	0	2-C4	H	86~87
148	H	N-Me	3-C#	H	Ca 4H ₂ O /75~/78
149	H	8	H	Ħ	85~87
150	Ħ	0	2-04	3- X 0	147~148
151	H	0	3-F	Ħ	107~108
152	H	0	2-Me	5-C#	130~131
153	H	NH	3-C#	H	144~145
154	4−M c	NE	2-01	H	185~188
155	4-Mo	NH	3–P	H	163~164
136	%-M e	NH	2-F	Ħ	202~204.
157	H	NH	2-3	Ħ.	190~1915
158	Ħ	NH	3-04	5-C4	177~178

159	W-Mo	N-Me	3-C4	3-01	138~139
160	₩.o	NH	3-Ma	H	20/~202
161	H	N-Me	3-C4	3-C4	180~181
162	H	N-Me	2-Y	Ħ	111~1125
163	н	0	2-F	Ħ	74~75
164	H	NH	3-17	Ħ	160~161
165	H	N-Me	2-Ma	Ħ	165~166
166	H.	N-Me	3-P	H	98~100
167	H	NH	2-Cs	Ħ	174~175
168	H	NH	.2-Me	н	160~1615
169	H	N-Me	2-C4	H	141~142

各裏中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基 t-Bu:t-ブナル基 s-Bu:seo-ブナル基 i-Bu:イソブナル基。その他の略号は前記の 意味を表わす。

e L